

Fetal origin of cardiovascular disease : Key role of the kidney

Citation for published version (APA):

Sanders, M. W. (2005). *Fetal origin of cardiovascular disease : Key role of the kidney*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20051021ms>

Document status and date:

Published: 01/01/2005

DOI:

[10.26481/dis.20051021ms](https://doi.org/10.26481/dis.20051021ms)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

It has been proposed that an insufficient delivery of nutrients and oxygen to the fetus can limit intrauterine growth and increase the risk for hypertension and other (cardiovascular) diseases in adult life.

This thesis describes studies designed to investigate the prolonged effect of maternal uterine blood flow restriction on the offspring, with particular emphasis on effects on the development of vascular adrenergic reactivity and renal structure and function.

We first investigated normal development of adrenergic, sympathetic and peptidergic reactivity in arteries from different regions of the vascular bed. The data presented in chapter 2 demonstrate that several parts of the vascular tree are innervated to a different extend during development and the maturation of adrenergic and peptidergic responses occurs in a distinct way in different parts of the vascular tree. Ingrowing sympathetic and sensory motor nerves may redistribute receptors on the cell surface or can be involved in the post receptor expression of G-proteins or the subsequent signal transduction system. These findings were important to understand the findings of the studies outlined in chapter 3 and 4.

In chapter 3 and 4 we describe the effects of experimental intrauterine stress (IUS), induced by a bilateral ligation of the uterine arteries, at an early (day 13 of pregnancy) and later (day 17 of pregnancy) stage of gestation. An early intervention during pregnancy only altered *renal* arterial adrenergic reactivity, while other areas of the vascular tree were not affected (chapter 3). An intervention at a later stage of gestation emphasizes these regional differences; they were not only confined to renal arteries, but were even more evident in right than in the left renal arteries (chapter 4). However, we found that IUS induced at different time points of fetal development and the possible subsequent catch-up growth have dissimilar effects on the maturation of vascular adrenergic reactivity and of the structure of the kidneys. Although both time points of intervention altered renal arterial responses to β -adrenergic activation, modification of α_1 -adrenergic mediated responses were only modified as a result of the early intervention at day 13 of gestation. Additionally, we observed that β -adrenergic activity is regulated by different mechanisms, depending on the time point of intervention. In contrast to the intervention at day 13, the signal transduction system is involved in the enhanced response to β -adrenoceptor stimulation after the late intervention at day 17.

Furthermore, the late induction of IUS led to growth retardation, while the early induction of IUS led to prenatal growth acceleration (catch-up growth).

Since birth weight seems only crude evidence for a suboptimal fetal environment, we also measured hematocrit values in newborn rats that survived IUS induced at day 17 of pregnancy. Hematocrit values of these rats were increased after IUS, indicating that the fetal environment was more hypoxic than normal. The discrepancies between the two time points of intervention were further highlighted by differences in their effects on renal structure. IUS induced at day 17 of gestation led to a decrease in glomerular density and glomerular hypertrophy, which persisted throughout adulthood. We could not observe these changes in the kidneys of rats that survived IUS, induced at day 13.

The observed reduced nephron endowment eventually resulted in hyperfiltration, increased renal blood flow and increased filtration fraction in the kidneys of the adult rat. Moreover, we observed that these rats developed albuminuria, which is further evidence for a disturbed renal function as a result of IUS (chapter 4).

We also investigated how the IUS induced changes in glomerular structure and hemodynamic function can be affected by challenges like an additional reduction of the number of glomeruli by unilateral nephrectomy or by a high sodium intake (chapter 4 and 5). After the nephrectomy, we observed an increase in blood pressure in animals that survived IUS. It also resulted in severe renal insufficiency, as indicated by the high plasma creatinine concentrations and a reduced renal compensatory capacity in the adult rat.

A high sodium diet also resulted in an increased blood pressure and again we found that animals that survived IUS had lost their ability to adapt their renal function to this challenge. High sodium further increased the urinary albumin concentrations and worsened the albuminuria in animals that survived IUS.

This thesis documents that the development of renal arterial reactivity and renal structure and function can be perturbed in an animal model of fetal programming. The data presented also provide evidence for an IUS induced increased susceptibility to develop hypertension, due to life style factors, such as high sodium intake.

Samenvatting

Hart- en vaatziekten zijn een groot probleem voor de volksgezondheid, waarbij roken, overgewicht, weinig lichaamsbeweging, diabetes mellitus en een genetische achtergrond de belangrijkste risicofactoren zijn. Uit onderzoeken in mens en dier is gebleken dat, behalve genetische factoren, ook omgevingsfactoren vóór de geboorte van belang kunnen zijn voor het ontstaan van hypertensie, hart- en vaatziekten en diabetes mellitus. Een onvoldoende aanvoer van voedingsstoffen en zuurstof naar de foetus kunnen de groei van de foetus verstoren en de ontwikkeling van weefsels en organen, zoals bloedvaten en nieren permanent veranderen. Deze veranderingen kunnen de kans verhogen op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten op latere leeftijd. Dit gebeurt in een proces dat men foetale programmering noemt. De mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de programmering van hart- en vaatziekten zijn nog niet opgehelderd, maar om meer inzicht te krijgen in deze mechanismen wordt gebruik gemaakt van diermodellen, zoals de rat.

In onze westerse maatschappij wordt, in de mens, een onvoldoende aanvoer van voedingsstoffen en zuurstof vooral veroorzaakt door een slecht werkende placenta (placentaire insufficiëntie). In de studies beschreven in dit proefschrift werd deze placentaire insufficiëntie nagebootst in de rat. Dit werd bereikt door tijdens de zwangerschap, de bloedvaten, die de baarmoeder voorzien van bloed, af te binden en zo de toevoer van bloed naar de foetus te beperken. Dit leidt tot een verstoorde groei van de nakomelingen en een verhoogde hematocrietwaarde (% rode bloedcellen) in het bloed. Het laatste suggereert dat de nakomelingen zich ontwikkelden in een omgeving met een lage zuurstofspanning.

In hoofdstuk 3 laten we zien dat, na placentaire insufficiëntie, de reactiviteit van de bloedvaten naar de nier van jonge ratten is veranderd ten opzichte van de normale situatie (hoofdstuk 2). Placentaire insufficiëntie leidt echter niet tot een verstoorde reactiviteit van bloedvaten elders in de circulatie. Als reactie op ongunstige omstandigheden in de baarmoeder, probeert de foetus ervoor te zorgen dat vitale organen voldoende zuurstof en voedingsstoffen krijgen. Er vindt redistributie van de bloedstroom plaats, ten gunste van bijvoorbeeld de hersenen, maar ten koste van andere organen. De nieren worden in een dergelijk situatie minder doorbloed en krijgen daardoor minder zuurstof en voedingsstoffen. Als gevolg daarvan kunnen er tijdens de ontwikkeling van de nieren structurele en functionele veranderingen ontstaan, zoals in de bloedvaten, waardoor er minder glomeruli (filtereenheden van nieren) worden aangelegd.

Uit de resultaten van studies in jong volwassen ratten blijkt dat er inderdaad minder glomeruli zijn aangelegd in de nieren van nakomelingen van een zwangerschap met placentaire insufficiëntie (hoofdstuk 4). Deze structurele veranderingen hebben vergaande consequenties voor de functie van de nieren. Om met een lager aantal glomeruli een normale nierfunctie te waarborgen, verhoogt de bloedtoevoer naar de nieren en gaan de glomeruli meer filtreren (glomerulaire hyperfiltratie). De dieren hebben geen verhoogde bloeddruk, maar er wordt wel een verhoogde concentratie albumine in de urine aangetroffen. Dit wijst op een verminderde nierfunctie en wordt in verband gebracht met een verhoogde kans op het krijgen van hart- en vaatziekten.

Wanneer één van de nieren wordt verwijderd, blijkt dat de overgebleven nier van ratten die placentaire insufficiëntie hebben ondergaan, niet kan compenseren voor het verlies van de andere nier, terwijl de overgebleven nier van normale controle ratten dit wel kan (hoofdstuk 4). Daarnaast hebben deze ratten een verhoogde bloeddruk, een nog verder verhoogde concentratie albumine in de urine en dus een nog verdere achteruitgang van de nierfunctie.

Om na te gaan of nakomelingen van een zwangerschap met placentaire insufficiëntie een verhoogd risico hebben op het krijgen van hart- en vaatziekten als gevolg van leefstijlfactoren, zoals hoge zoutinname, kregen de volwassen ratten een dieet met een hoge concentratie zout in het drinkwater (hoofdstuk 5). Uit deze studie blijkt dat een dieet met een hoge concentratie zout, na placentaire insufficiëntie, resulteert in een verstoorde nierfunctie, die vergelijkbaar is met het verwijderen van een nier. Tevens heeft een hoge zoutinname tot gevolg dat de bloeddruk stijgt en de concentratie albumine in de urine verder toeneemt.

Dit proefschrift beschrijft dat een beperkte toevoer van bloed naar de foetus leidt tot een verstoorde foetale groei en vergaande gevolgen heeft voor de reactiviteit van de bloedvaten, de structuur en de functie van de nier. Het is dus van groot belang factoren die de groei van de foetus en de ontwikkeling van de nier belemmeren, te mijden tijdens de zwangerschap. In de toekomst is het belangrijk dat kinderartsen kinderen, die een verhoogde kans hebben op het krijgen van hart- en vaatziekten op tijd herkennen om hen goed te controleren en adequaat te behandelen. Men kan hierbij denken aan medicatie die erop gericht is de functie van de nieren te optimaliseren na een veranderde structuur en functie van de nier. Daarnaast kunnen ongunstige invloeden tijdens de zwangerschap personen gevoeliger maken voor leefstijlfactoren, zoals hoge zoutinname.